

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932 - 1933. — N° 123

CHLORHYDRATE DE CHOLINE ET FORMULE SANGUINE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

(Travail du Laboratoire de Thérapeutique
et du Service du Professeur CARLES)



THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 23 Décembre 1932

PAR

Felix PAOLETTI

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE.

Né à BASTIA (Corse), le 40 janvier 1907.

Examineurs de la Thèse	{	MM CARLES, professeur.....	<i>Président.</i>
		BONNIN, professeur.....	<i>Juges.</i>
		JOULIA, agrégé	
		FABRE, agrégé	



BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

3-6, Place Saint-Christoly

1932

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932 - 1933. — N° 123

CHLORHYDRATE DE CHOLINE ET FORMULE SANGUINE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

(Travail du Laboratoire de Thérapeutique
et du Service du Professeur CARLES)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 23 Décembre 1932

PAR

Felix PAOLETTI

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE.

Né à BASTIA (Corse), le 10 janvier 1907.

Examineurs de la Thèse	{	MM. CARLES, professeur	Président.
		BONNIN, professeur	Juges.
		JOULIA, agrégé	
		FABRE, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET, DELMAS, SUCESSEUR
3-6, Place Saint-Christoly

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE,
DENIGÈS, AUCHÉ, SELLIER.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	CASSAET.	Médecine expérimentale.....	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie..	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales...	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants..	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie.....	VILLEMEN.	Physique médicale et pharmaceutique...	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..	CREYX.
Pharmacie.....	DUPOUY.	Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.

MM MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie).
LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	PAPIN.
id.....	DUFOUR.	id.....	JEANNENEY.
Physiologie.....	FABRE.	id.....	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	id.....	LOUBAT.
Médecine générale.....	N.	Obstétrique.....	PERY.
id.....	AUBERTIN.	id.....	RIVIÈRE.
id.....	DAMADE.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE.
Maladies mentales.....	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Puériculture.....	FAUGÈRE.
Physiologie.....	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac..	GOLSE.
Accouchements.....	PERY.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Ophtalmologie.....			
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			CABANNES (en congé).
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle.....			BEAUVIEUX (chargé).
id.....			N.
Clinique dentaire.....			GOURDON.
			DELGUEL.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES PERE ET MERE

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

A LA MEMOIRE DE MA MARRAINE

A MA FEMME

A MON ONCLE TONY ROBERT

A MON ONCLE JEAN ROSSI ET SA FAMILLE

A MES CAMARADES DE LA MARINE ET DES COLONIES

A MES AMIS

A MES MAITRES DES FACULTES DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX ET DE PARIS

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN

*Directeur de l'École principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRANÇOIS LEURET

*Médecin des Hôpitaux,
Chef de travaux pratiques de thérapeutique et de pharmacologie.*

Pour nous avoir inspiré ce travail et
nous avoir constamment guidé au cours
de son exécution.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARLES

*Professeur de Pathologie et de Thérapeutique générales
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

Pour nous avoir montré, au cours de nos études médicales, la plus grande bienveillance; nous avoir offert l'hospitalité la plus large dans son laboratoire de thérapeutique et avoir bien voulu nous faire l'honneur de présider notre thèse.

CHLORHYDRATE DE CHOLINE

ET FORMULE SANGUINE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

INTRODUCTION

Au cours de nombreuses publications MM. les Docteurs Jacques Carles et François Leuret ont attiré l'attention du corps médical sur les ressources thérapeutiques que l'on peut tirer du chlorhydrate de choline.

Dans l'ignorance complète de certains travaux analogues faits à l'étranger, sur lesquels nous reviendrons plus loin, ils ont étudié depuis huit ans l'action de ce médicament au point de vue expérimental d'abord, au point de vue clinique par la suite (1924-1932) : les résultats on ne peut plus encourageants qu'ils ont obtenus permettent aux praticiens de préconiser désormais le chlorhydrate de choline dans les divers états pathologiques que nous allons bientôt passer en revue, et cela d'autant plus facilement que ce produit est absolument dénué de toute toxicité : les quelques incidents qui ont amené sa

radiation de l'arsenal thérapeutique pendant quelques années étaient très probablement dus à des impuretés; grâce à une mise au point consciencieuse des auteurs, nous pouvons maintenant le manier, non seulement sans aucune appréhension, mais encore et surtout avec la perspective heureuse de voir, le plus souvent, s'amender très rapidement les phénomènes morbides que nous avons mission de guérir, ou tout au moins de soulager.

C'est en se basant sur le fait expérimental et clinique que, sous l'influence du traitement par le chlorhydrate de choline, on obtient, d'une façon à peu près constante, une augmentation nette, et aussi prolongée que le traitement lui-même, du taux de la cholestérinémie, que ces auteurs ont entrepris de l'essayer dans le traitement de la tuberculose.

Or, n'est-ce pas un fait admis à l'heure actuelle par la plupart des médecins français et étrangers que le taux de la cholestérinémie est inférieur à la normale, dans des proportions plus ou moins grandes, chez tous les tuberculeux? Que ce même taux subit des fluctuations très marquées en rapport avec l'évolution de la maladie, à savoir : diminution du cas d'aggravation, augmentation en cas d'amélioration des phénomènes d'infection tuberculeuse?

En même temps que l'augmentation du taux de la cholestérine sanguine, ces auteurs ont constaté, chez la plupart des malades qu'ils ont traités par le chlorhydrate de choline, une régulation du taux de la glycémie et une modification très nette de la formule leucocytaire, caractérisée par une augmentation de la mononucléose aux dépens de la lymphocytose.

Enfin, on observe couramment chez la plupart des malades soumis au traitement par le chlorhydrate de choline, une augmentation rapide et très marquée du nombre des globules rouges, constatation qui revêt une importance capitale dans le traitement des anémies. Cliniquement, les résultats ont été au moins aussi encourageants que ceux donnés par le laboratoire; nous avons minutieusement pris connaissance de

toutes les observations des tuberculeux soumis au traitement cholinique; nous avons constaté chez la plupart d'entre eux une évolution marquée vers la guérison ou tout au moins une amélioration sensible de la plupart des lésions tuberculeuses quelles qu'elles soient : ramollissement, évacuation, cicatrisation rapide des adénites tuberculeuses et des abcès froids, cicatrisation de certaines fistules tuberculeuses, arrêt des suppurations au niveau des os des membres et même de la colonne vertébrale; dans les cas de tuberculoses viscérales, tuberculose pulmonaire en particulier, on constate une véritable transformation clinique : diminution nette et quelquefois disparition des signes sthétacoustiques et radiologiques.

Mais là où le chlorhydrate de choline triomphe surtout, d'où son indication principale, c'est dans les états d'imprégnation tuberculeuse où l'on voit rapidement s'amender, puis disparaître, l'asthénie, les sueurs nocturnes, l'amaigrissement et la fébricule vespérale qui les caractérisent.

En dehors de toute tuberculose, le chlorhydrate de choline est un médicament énergique de tous les états de maigreur, d'asthénie, d'inappétence : dans les états de maigreur en particulier on assiste à une reprise de poids considérable et rapide d'une façon à peu près constante : nous avons nous-même soumis des personnes de notre entourage à ce traitement; les résultats ne se sont pas fait attendre longtemps. Parallèlement à ces recherches, de nombreux médecins étrangers se sont occupés de déterminer un pouvoir et une application thérapeutiques possibles de la choline.

Le Professeur J. Pal, de Vienne, et son assistant Kessler ont publié un travail mettant en évidence l'action particulièrement favorable de la choline sur la régénération globulaire. Ils ont obtenu, entre autres résultats, une augmentation des hématies dans la proportion de 500.000 à un million en huit jours de traitement cholinique, ainsi qu'une augmentation marquée du taux de l'hémoglobine. Quant à la toxicité de la choline elle est, d'après eux aussi, inexistante : ils ont pratiqué des injections intraveineuses de choline de 0 g. 60

sans aucune manifestation fâcheuse : voici, en résumé, les conclusions qu'ils tirent de leurs travaux, expérimentaux et cliniques : La choline entraîne :

- 1° une augmentation du nombre des globules rouges;
- 2° une stimulation marquée de l'appétit;
- 3° une augmentation de poids.

Ils insistent particulièrement sur l'augmentation du nombre des globules rouges qui est constante, d'où son application dans le traitement des anémies de toutes sortes, l'anémie néoplasique y comprise.

Sensiblement à la même époque, E. Rosenberg, de l'Université de Cleveland (Ohio), d'une part, L. Jarno et L. Czaki, de Budapest, d'autre part, ont publié un travail concernant le traitement de l'ulcus gastro-duodéal par la choline ou des produits similaires, basé sur l'augmentation du taux de la cholestérinémie. De ces travaux, mis en lumière en France par Roumaillac, il découle :

1° Que la diminution du taux du cholestérol sanguin est progressive au cours des maladies ulcéreuses gastro-duodénales;

2° Que le taux de la cholestérinémie et la gravité des ulcères gastro-duodénaux sont toujours en raison inverse;

3° Qu'à la suite d'un traitement par les sels biliaires associés à l'administration *per os* de cholestérine on assiste, par contre, en même temps qu'à un relèvement de la cholestérinémie, à une amélioration clinique et radiologique des lésions.

Que conclure de tout cela? Il nous semble logique de penser, à la suite de tous ces travaux, que la choline exerce un rôle manifestement favorable dans diverses affections qui ont vraisemblablement le même substratum anatomo-biologique, à savoir : l'insuffisance du taux de la cholestérine du sang.

En ce qui concerne la tuberculose en particulier, il convient de noter d'une façon toute spéciale les travaux de MM. Melher et Asher, de Nuremberg. Ces auteurs ont réussi, après Wer-

ner, à reproduire les effets des irradiations biologiques au moyen d'injection de choline; essayant de réaliser une combinaison aussi atoxique que possible, ils ont obtenu un produit qui a sensiblement les mêmes propriétés thérapeutiques que le chlorhydrate de choline : le borcholine; ils ont montré que ce produit agit sur le sang, non seulement comme les rayons de Röntgen, mais qu'il est capable, comme eux, chose curieuse, de faire apparaître une dermatite après un temps de latence de une à neuf heures : ils ont réussi à faire disparaître, se basant sur ces constatations dignes d'intérêt, trois gros carcinomes du rat et neuf carcinomes de la souris.

Après la découverte de Deck et Much (voir plus loin), mettant en valeur l'innocuité du borcholine pour l'homme, ils ont pensé à utiliser ce produit dans le traitement de la tuberculose humaine : ils ont pu assister à la guérison ou tout au moins à l'amélioration de toutes sortes de tuberculoses chirurgicales *de visu*. En ce qui concerne la tuberculose pulmonaire, se basant sur les criteriums cliniques (température, pouls, transpiration, toux, expectoration, signes thétacoustiques) et radiologiques, ils ont constaté des modifications importantes dans le sens de l'amélioration de tous ces signes.

Et maintenant une dernière preuve des propriétés thérapeutiques du chlorhydrate de choline : il s'agit d'une publication tout à fait récente du Docteur de Raymond, sur l'influence du traitement cholinique dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique (Société de pathologie exotique, séance du 9 mars 1932). Se basant sur le fait que la cholestérine sérique a des propriétés antihémolytiques et que le pouvoir antihémolytique du sérum est proportionnel au taux de cholestérine qu'il contient, certains médecins ont eu l'idée d'entreprendre le traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique par des injections de chlorhydrate de choline : ils ont vu l'hémolyse entravée d'une façon très rapide car la diffusion de ce produit est presque instantanée. De Palmas signale qua-

tre cas de bilieuse enrayés une heure après la première injection.

« Dans les postes du haut Tonkin, dit le Docteur de Raymond, ayant reçu un approvisionnement en chlorhydrate de choline, le traitement systématique des bilieuses a commencé depuis janvier 1932 et les résultats en sont très encourageants. Le traitement a consisté en une ou deux injections de chlorhydrate de choline par jour jusqu'à sédation des signes cardinaux et l'arrêt de l'hémoglobinurie. » Il ajoute qu'il y aurait avantage à continuer ce traitement à la convalescence à titre prophylactique, pour mettre les malades à l'abri des nouvelles attaques et même à associer la choline à la quinine dans le traitement du paludisme aigu ou chronique en région endémique pour éviter ces bilieuses hémoglobinuriques, quininiques ou non, qui constituent une menace grave et une gêne considérable dans la conduite du traitement antipalustre par la quinine.

Suivent :

- 4 observations du Docteur de Palmas à Laichau;
- 1 observation du Docteur, Naudin, professeur à l'Ecole de Médecine de Hanoï;
- 2 cas fournis par le médecin indochinois Ngyen-Ba-Tung à Hoobinch;
- 1 observation du Docteur Do-Xvan-Giu, médecin indochinois du cadre latéral de Backan;
- 3 cas du Docteur Phan-Gia-De, médecin indochinois à Sonla.

Le chlorhydrate de choline constitue donc, de toute évidence, un médicament précieux dont, par l'expérimentation, on pourrait tirer des ressources thérapeutiques encore ignorées. Les propriétés connues sont loin, toutefois, d'être négligeables et il convient d'ores et déjà de lui faire une place honorable dans l'arsenal thérapeutique.

CHOLESTERINE ET INFECTION

Nous avons fait minutieusement connaissance de tous les travaux que nous venons d'énumérer. Or, bien qu'émanant d'auteurs différents, de nationalités différentes, il s'en dégage un point essentiel que nous devons retenir, à savoir : dans toutes les affections traitées par le chlorhydrate de choline, au cas où il y a des améliorations ou des guérisons, on a noté d'une façon à peu près constante, une augmentation très marquée du taux de la cholestérine sanguine. Comment expliquer cela ? Force nous est de nous borner à des hypothèses. Cela est dû, très probablement, à des modifications endocriniennes dont le mécanisme intime nous échappe, mais sur lequel nous reviendrons plus loin. Mais le fait est cependant là, évident, indiscutable.

Depuis plusieurs années les physiologistes attribuent, à juste titre, un rôle de plus en plus important aux lipoïdes et en particulier à la cholestérine, dans le jeu des fonctions vitales et les processus métaboliques.

Sur l'origine de la cholestérine dans le corps humain, son métabolisme, son mode d'action intime, on ne sait encore que très peu de choses : on ne sait pas encore suivre ce lipoïde au cours de ses transformations organiques. On en trouve cependant dans toute cellule vivante et dans tous les liquides de l'économie, ce qui nous laisse présumer de l'importance capitale qu'elle possède et cela étant données, surtout, les oscillations de son taux dans les divers états pathologiques (tuberculose, maladies ulcéreuses, gastro-duodénales, anémies, maladies infectieuses), taux qui, nous ne saurions trop le répéter, diminue en cas d'aggravation,

augmente en cas d'amélioration, se stabilise enfin aux environs de la normale en cas de guérison. Il existe donc, de toute évidence, une relation étroite entre le taux de la cholestérinémie et l'évolution des processus pathologiques. D'autre part, le fait est indéniable, on obtient précisément, un relèvement du taux de la cholestérolémie par le traitement cholinique, relèvement qui serait la conséquence ou le témoin de modifications endocriniennes plus ou moins obscures mais cependant soupçonnées : on connaît à ce sujet les recherches expérimentales de MM. J.-B. Abelous et L.-C. Soula qui les ont conduits aux conclusions suivantes :

1° Le sérum des chiens normaux, en digestion d'un repas gras, s'enrichit *in vitro* en cholestérine, alors que la proportion d'acides gras y diminue : il est donc logique de conclure de là que la cholestérine se forme aux dépens des acides gras;

2° Le sérum des animaux dératés s'appauvrit en cholestérine, tandis que les acides gras augmentent dans de grandes proportions, ainsi que les lipoïdes totaux;

3° Ce même sérum, additionné d'extraits spléniques, se comporte comme le sérum des chiens normaux, avec la différence, toutefois, que les lipoïdes totaux et les acides gras n'y diminuent pas.

De ces expériences, il ressort nettement que la rate, cet organe hématopoiétique par excellence, joue aussi un rôle prépondérant ou tout au moins très important dans le métabolisme des graisses et de la cholestérigenèse en particulier.

D'autres auteurs, tels que MM. Albrecht et Weetmann, pensent que la cholestérine se forme exclusivement dans les cellules de la médullaire surrénale, dites cellules à cholestérine; les capsules surrénales seraient donc seules, d'après eux, régulatrices du taux de la cholestérinémie.

Chauffard et ses élèves Grigaut et Laroche pensent que, indépendamment de l'apport alimentaire en cholestérine à l'organisme il y aurait certains organes qui présideraient

d'une façon plus active à la cholestérigénèse : ce sont, selon eux, le corps jaune de l'ovaire et la glande surrénale.

D'autres, enfin, en corrélation avec les travaux sur l'épatothérapie dans l'anémie pernicieuse, de Minot et Murphy, et avec les recherches expérimentales de Whipple et Robscheit, pensent différemment; le professeur Pal, de Vienne, a élaboré, nous l'avons déjà dit, tout un plan de travail sur la régénération globulaire : il a établi que la stimulation de la moelle osseuse doit avoir à sa base certaines amines biogènes. Il préconise en particulier l'emploi par voie buccale ou sous-cutanée de la substance corticale des capsules surrénales. R. Stephan et Huth en préconisent eux aussi l'administration; ils en ont obtenu, en effet, des résultats encourageants. Or, il se trouve, le fait est connu, que la corticosurrénale est riche en choline. Pour les uns, donc, la substance corticale présiderait à la régulation du taux de la cholestérinémie, pour les autres, cette même glande serait riche en choline : ne nous est-il pas permis de conclure que la choline aurait des propriétés hématopoïétiques? Les résultats qu'ont obtenus Pal et Kessler dans le traitement des anémies ne viennent-ils pas confirmer cela?

Du reste, quels que soient les rapports intimes qui existent entre la choline et la cholestérinémie, il n'en est pas moins vrai que par la cholinothérapie on obtient un relèvement notable presque constant du taux de la cholestérine sanguine. Or cela est d'une importance capitale si l'on songe au rôle que doit jouer le cholestérol dans les divers états pathologiques, à en juger par les fluctuations dont il est l'objet, fluctuations en rapport avec les états d'aggravation ou d'amélioration. La considération du taux de la cholestérolémie peut donc constituer désormais, en quelque sorte, un critère quant au pronostic des divers états infectieux. Cela est d'autant plus logique, à notre avis, que la vaste expérimentation, que nous allons nous borner à esquisser, est assez éloquente en ce qui concerne les propriétés antitoxiques de la cholestérine. Elle devient, de ce fait, un facteur

de résistance de plus, permettant à l'organisme de lutter avec plus de succès contre l'invasion microbienne. Ce pouvoir antitoxique, la plupart des auteurs lui reconnaissent, à l'heure actuelle.

Fraser, Philasix, Minz, ont montré les premiers qu'un extrait alcoolique de bile peut rendre inoffensive une dose plusieurs fois mortelle de venin de vipère.

Vincent a étudié son pouvoir antitoxique vis-à-vis de la toxine tétanique : les résultats en ont été concluants. Gérard a montré que ce pouvoir antitoxique, la cholestérine le possède aussi vis-à-vis du poison tuberculeux : une tuberculine mélangée avec de la cholestérine ne donne plus ni intradermo-réaction, ni ophtalmo-réaction.

Cliniquement, et c'est ce qu'il faut remarquer plus particulièrement, il est curieux de constater, d'une part, les oscillations du taux de cholestérine sanguine au cours d'affections en apparence les plus hétéroclites : maladies infectieuses, tuberculose, ulcères gastro-duodénaux, etc.

En ce qui concerne la tuberculose surtout, on peut faire à ce sujet des constatations réellement troublantes et dignes d'intérêt : les animaux les plus réfractaires à cette affection sont ceux dont le taux de cholestérine est le plus élevé, tels que le chat et le hérisson, dont le taux de cholestérine est aux environs de 1,50 par litre. Ceux, par contre, dont le taux est le plus bas (cobaye : 0,35) y sont le plus sensibles.

Si on considère l'homme, n'est-il pas d'observation courante que ceux les plus réfractaires à la tuberculose sont précisément les hypercholestérinémiques (arthritiques, pléthoriques, lithiasiques, artérioscléreux). Au cours de la grossesse, état physiologique hypercholestérinémique par excellence, la tuberculose ne subit-elle pas un arrêt dans son évolution, si ce n'est une amélioration sensible, tandis que, après l'accouchement, on assiste à la recrudescence des phénomènes évolutifs qui brûlent les étapes et amènent souvent une issue fatale à bref délai ?

N'est-il pas juste de penser, en présence de tels phénomè-

nes, qu'en s'attachant à relever le taux de la cholestérine à l'organisme, on pourrait fournir à ce dernier un moyen efficace de lutter avec plus de succès contre l'infection tuberculeuse? Or, nous possédons en la choline un médicament susceptible d'obliger précisément l'organisme à réaliser cette surproduction de cholestérine : d'où la première et principale indication du chlorhydrate de choline. Outre cette propriété, dont l'importance suffirait à classer ce médicament dans les placés d'honneur parmi ceux nombreux et de valeur indiscutable que nous avons à notre disposition pour essayer de combattre le fléau tuberculeux, elle possède celle non moins appréciable de lyser les bacilles acido-résistants tels que le bacille tuberculeux et celui de la lèpre.:

MM. J. Deycke et H. Much avaient observé que, « en ensemençant des souches de B. K. dans une émulsion de substance cérébrale, ces bacilles perdaient peu à peu leur acido-résistance, d'abord, disparaissaient par la suite ». Seulement ils n'obtenaient pas cette lyse d'une façon constante. Supposant que cette absence de bactériolyse était due à des substances antagonistes ils se sont attachés à étudier spécialement une des substances constituantes du cerveau, la lécithine; utilisant des lécithines de diverses provenances ils ont constaté que si la lyse se produisait promptement avec les unes, elle n'était qu'esquissée et même manquait totalement avec d'autres, malgré des contacts très prolongés. Poursuivant donc plus loin leurs recherches ils sont parvenus à obtenir cette lyse d'une façon constante avec deux produits de désintégration de la substance cérébrale; la neurine et la choline. Ils ont remarqué que le pouvoir bactériolytique de la choline était plus intense et plus rapide que celui de la neurine : pour celle-là, en effet, un contact de quelques minutes seulement avec une souche quelconque de B. K. suffisait pour en améliorer la lyse complète.

Non contents d'avoir obtenu cette lyse *in vitro*, ils se sont attachés, ainsi, d'ailleurs, que d'autres expérimentateurs, à essayer de l'obtenir *in vivo*.

De nombreuses et minutieuses expériences sur des cobayes leur ont enfin donné les résultats tant souhaités : la choline conservait son pouvoir bactériolytique vis-à-vis du B. K., dans l'organisme. Voilà donc un autre facteur important pour le traitement de la tuberculose.

Sans avoir à revenir ici sur le pouvoir antitoxique de la cholestérine, et par conséquent de la choline, puisque celle-ci engendre celle-là, il convient de dire quelques mots non pas au point de vue expérimentation, mais au point de vue clinique, relativement aux travaux du Professeur M. Barbara, de Gênes, qui ne font que confirmer une fois de plus le rôle important de la cholestérine dans la défense de l'organisme contre la tuberculose. Cet auteur a essayé d'établir un rapport possible entre l'immunité et certains composés biochimiques du sang. Le résultat de ses observations penche en faveur de l'importance des lipoïdes comme substratum chimique des phénomènes d'immunisation, comme vecteur des anticorps et par conséquent comme facteur de l'immunité humorale antituberculeuse. Or, la cholestérine semble, d'après lui, trouver dans la vaccination antituberculeuse le plus énergique des stimulants par lequel elle se trouve augmentée dans le sang. Les sujets qu'il soumet à la vaccination antituberculeuse présentent, avant toute opération, les caractéristiques biologiques suivantes : hyperglycémie, hyperuricémie, hyperpotassémie, hypocholestérinémie; la calcémie restant normale ou à peu près. Nous ne retiendrons ici que la cholestérinémie et la glycémie.

L'hypocholestérinémie n'est, d'après le Professeur Barbara (nous avons vu que la plupart de ceux qui se sont occupés de la question sont de cet avis), que l'expression d'un hyposurrénalisme cortical contemporain d'un hyposurrénalisme médullaire dont il a souvent étudié les symptômes.

Il met, naturellement, l'hyperglycémie sur le compte d'une insuffisance pancréatique. Cet auteur a vacciné des enfants par le vaccin préventif de Maragliano (germes tués par la chaleur et pris en suspension dans la tuberculine intégrale

soluble). Les examens biologiques ont été pratiqués trente ou quarante jours après la vaccination.

C'est d'après Maragliano lui-même et son école, après ce laps de temps que commence la phase d'augmentation des anticorps. Or, dans la plupart des cas, il a constaté une diminution de la glycémie avec tendance à la normalisation; quant au taux de la cholestérinémie, il est invariablement augmenté (100 p. 100 des cas); les conséquences les plus saillantes de la vaccination antituberculeuse sont donc la régularisation de la glycémie et l'augmentation de la cholestérinémie. Les réactions immunisantes ont, par conséquent, un rapport très étroit avec l'augmentation de la cholestérine sanguine qui devient de ce fait le substratum anatomo-biologique par excellence de la résistance antituberculeuse.

Quels sont donc, en résumé, les rapports que l'on peut établir entre le chlorhydrate de choline et la résistance antituberculeuse ? Nous avons établi que, dans un organisme qui lutte avec efficacité contre l'infection tuberculeuse, on constate en résumé :

- 1° le relèvement du taux de la cholestérinémie;
- 2° la régulation du taux de la glycémie;
- 3° la substitution progressive de la mononucléose à la lymphocytose;
- 4° une amélioration nette des signes cliniques et radiologiques.

Or, d'après tous les travaux que nous avons passés en revue, d'après nos constatations personnelles, il ressort que le traitement par le chlorhydrate de choline amène précisément le plus souvent de tels résultats, d'où son importance dans le traitement de la tuberculose. Outre ces arguments, voici d'autres preuves de son efficacité, de son action antibacillaire indéniable : Le pus d'abcès froid retiré par ponction chez des malades traités par le chlorhydrate de choline et en voie de guérison, ne tuberculise plus le cobaye; la choline se fixe de préférence au niveau des lésions antituberculeuses, puisqu'on

la retrouve dans le pus d'abcès froids et dans l'expectoration; il est établi, d'autre part, que la choline possède un pouvoir trophique et cicatrisant (6 observations du Docteur Mandillon mettent en valeur l'action favorable de la choline dans le traitement de plaies atones de différentes origines).

N'est-il pas possible donc que ce médicament, étant données ses affinités de fixation, entraîne une atténuation de virulence des germes éliminés, soit par l'expectoration, soit par le pus d'abcès froids ganglionnaires ou osseux ?

Nous n'ignorons pas, certes, que toutes ces opinions sont battues en brèche par quelques auteurs. Nous tâcherons de contribuer modestement à apporter des arguments personnels à l'appui des publications de MM. Jacques Carles et François Leuret, et de tous les auteurs dont nous avons parlé, qui ont contribué à mettre en évidence les ressources thérapeutiques que l'on peut, avec succès, tirer du chlorhydrate de choline.

CHLORHYDRATE DE CHOLINE
FORMULE HEMOLEUCOCYTAIRE ET NUMERATION
GLOBULAIRE

Avant d'exposer les résultats que nous avons obtenus concernant la modification de la formule leucocytaire, au cours du traitement par le chlorhydrate de choline, nous ne croyons pas inutile de rappeler brièvement ici les notions générales de la physio-pathologie du globule blanc :

Le chiffre moyen des globules blancs oscille, on le sait, aux environs de 8.000 à 10.000 par millimètre cube de sang. Ce chiffre se trouve sensiblement augmenté dans les périodes post-prandiales : c'est la leucocytose digestive. Cette leucocytose peut, selon les cas, augmenter (hyperleucocytose) lorsque le chiffre dépasse 10.000; on peut avoir, suivant les cas, une hyperleucocytose « modérée » lorsque le nombre des globules blancs oscille entre 10.000 et 20.000, « accentuée » lorsque ce chiffre dépasse 20.000, ou diminuer : on dit alors qu'il y a leucopénie.

Lorsque, aux éléments nouveaux du sang, viennent s'ajouter des éléments anormaux tels que les myélocytes ou les lymphoblastes, la leucocytose prend le nom de leucémie. On considère pratiquement quatre grands groupes de globules blancs :

Polynucléaires neutrophiles;

Polynucléaires éosinophiles;

Mononucléaires;

Lymphocytes,

dont la proportion constitue la formule leucocytaire.

Or, l'hyperleucocytose ne consiste pas seulement dans l'augmentation globale du chiffre des globules blancs, mais aussi dans l'augmentation de l'une de ces formes, les autres pouvant rester normales. Selon le cas, on peut donc avoir :

de la neutrophilie ou augmentation des polynucléaires neutrophiles;

de l'éosinophilie ou augmentation des polynucléaires éosinophiles;

de la lymphocytose ou augmentation des lymphocytes;

de la monocytose ou augmentation des mononucléaires.

Voyons maintenant quelle est la signification de ces diverses leucocytoses :

Il y a hyperleucocytose toutes les fois qu'il existe une supuration en un point quelconque de l'organisme: généralement elle est proportionnelle à la gravité de l'infection; exceptionnellement, dans certaines affections hypervirulentes, hypertoxiques, elle peut manquer, ou même tomber au-dessous de la normale : on a, dans ce cas, de la leucopénie. Etant données sa sensibilité chimiotactique et son action phagocytaire, le leucocyte est un défenseur de l'organisme, ce qui revient à dire que la leucocytose constitue une réaction de défense, réaction qui est proportionnelle à l'infection : Le rôle du leucocyte est d'acculer l'envahisseur — le germe — en un point quelconque de l'organisme pour pouvoir l'expulser le plus facilement possible. Pour cela, il emprunte la voie circulatoire et voilà la raison pour laquelle on peut, par la numération globulaire dans le sang, milieu de passage éventuel et nécessaire, arriver à mesurer l'intensité de l'infection en cause, d'où l'importance de cette recherche.

De même que pour la leucocytose, le terme de leucopénie, qui signifie diminution globale du nombre des globules blancs, peut être étendu au cas où cette diminution globale coïncide avec une augmentation de telle ou telle forme de

leucocyte : dans le paludisme, par exemple, il y a monocytose, dans d'autres cas, on assiste à la diminution d'une ou de plusieurs formes, les autres restant normales, tel le cas de l'anémie de Biermer, où il n'y a ni mononucléaires ni éosinophiles, où les neutrophiles diminuent et les lymphocytes conservent leur chiffre normal.

Voyons maintenant rapidement les syndromes où prédominent certains groupes de leucocytes.

A. LA NEUTROPHILIE. — Elle peut être relative, marquée dans ce cas par la seule augmentation des leucocytes neutrophiles, ou absolue : il y a dans ce cas augmentation globale. En employant la technique d'Arneth on peut procéder aisément à l'analyse de la formule leucocytaire neutrophile : on peut avoir de l'hyperleucocytose, de la normaloleucocytose, de l'hypoleucocytose neutrophile, selon que leur nombre augmente, reste normal ou diminue suivant les cas. Dans chacun de ces cas on peut avoir de l'anisocytose ou modification de la forme normale de leurs noyaux ou isocytose où les noyaux conservent leur aspect normal : la plupart des infections provoquent de l'hyperanisocytose avec, selon la formule consacrée, « déviation vers la gauche », ce qui signifie plus simplement, une plus grande proportion de noyaux jeunes. Ce sont les maladies infectieuses aiguës qui provoquent surtout cette augmentation des polynucléaires neutrophiles : parmi elles il convient de citer les diverses suppurations où le taux normal de neutrophiles de 60 p. 100 est porté à 70-80 p. 100 : l'appendicite, où la neutrophilie peut atteindre 90 p. 100; la pneumonie, où on peut observer 80 à 95 p. 100 de neutrophiles : à un degré moindre on l'observe aussi dans la bronchopneumonie, la diphtérie, le rhumatisme articulaire aigu, surtout s'il est compliqué, la scarlatine, etc...

C'est surtout dans les maladies infectieuses chroniques, que la neutrophilie est intéressante à étudier et particulièrement dans la tuberculose : Dans cette affection, la polynucléose est des plus variables. On peut dire cependant, en

règle générale, qu'elle est plus accentuée lorsque le mal est plus avancé et plus étendu. Dans les tuberculoses séreuses, osseuses ou ganglionnaires non suppurées, au début, la leucocytose est à peine sensible : C'est la « formule de résistance ou de défense ». Dans les tuberculoses à la phase de suppuration, de caséification et de cavernes, la leucocytose semble augmenter très rapidement avec forte prédominance de polynucléaires neutrophiles : c'est la « formule de déchéance ».

MM. Bezançon et de Jong ont fait sur cette question une étude analytique des plus intéressantes : d'après eux, la formule leucocytaire des tuberculeux se modèle sur l'état évolutif de la maladie, est en rapport, en quelque sorte, avec l'état momentané du malade; elle est caractérisée, selon ces auteurs, par une leucocytose avec polynucléose de courte durée au début de la poussée; dans un deuxième stade, on trouve de la mononucléose coïncidant avec l'apparition et l'installation progressive d'une éosinophilie persistante qui se prolonge après la fin de la poussée. Cette mononucléose et cette éosinophilie paraissent donc être des caractères fondamentaux de l'atténuation du phénomène évolutif. La polynucléose oscille selon la période : elle diminue dans l'intervalle des poussées; dans la tuberculose pulmonaire, ces phénomènes de rémission paraissent ne plus exister : elle augmente de plus en plus jusqu'à la mort du malade, elle est donc d'un pronostic sombre lorsqu'elle persiste. L'existence de la mononucléose et de l'éosinophilie peut, par contre, être considérée comme un signe d'amélioration. Nous ajouterons ici qu'en dehors de la mononucléose et de l'éosinophilie, il y a un autre facteur qui possède, à notre avis, une signification pronostique très importante, d'après les travaux sur l'hématologie de la tuberculose dont nous avons pris connaissance : c'est la lymphocytose; nos recherches personnelles semblent nous montrer que l'augmentation de la mononucléose se fait aux dépens de la lymphocytose. L'existence d'une mononucléose sans éosinophilie chez un tuberculeux

non fébrile, semble indiquer l'existence d'une vieille tuberculose fibreuse où tout processus actif est éteint.

B. L'ÉOSINOPHILIE. — Nous n'insisterons pas beaucoup sur cette question. Nous en avons déjà donné la signification en ce qui concerne la tuberculose. Nous ajouterons cependant qu'elle est de bon augure, pour ce qui est des maladies infectieuses, puisqu'on la voit apparaître à la période de convalescence, ce qui fait dire à M. Achard qu'elle est un « témoin de santé », et à M. Audibert qu'elle est « un signe d'affection peu grave ou d'intensité atténuée ».

Nous ne ferons que citer les affections où on peut la déceler, cela à titre simplement d'indication; ce sont :

1° Les affections cutanées telles que l'eczéma, le pemphigus, les dermatites herpétiformes et pustuleuses, le psoriasis, etc...

2° Les affections parasitaires parmi lesquelles nous citerons la filariose en tout premier lieu, car c'est une affection typique à ce point de vue : le pourcentage normal de 4 est porté à 50-70, le kyste hydatique (Sabrazès-Muratet), la trichinose, la bilharziose, les helmintiases en général où il varie entre 10 à 20.

C. LA LYMPHOCYTOSE. — Les maladies à lymphocytose sont généralement des maladies à leucopénie : « L'association leucopénie-lymphocytose » est un syndrome que l'on rencontre très fréquemment en hématologie; il est, par conséquent, logique de ne pas les séparer, de les envisager simultanément. De ce fait, c'est avant tout dans les maladies infectieuses aiguës que l'on est appelé à la rencontrer le plus souvent, car ces maladies entraînent, nous l'avons vu plus haut, une leucopénie marquée et presque constante. C'est dans la rougeole, la fièvre typhoïde et les oreillons qu'on l'observe le plus souvent à la condition toutefois qu'il n'y ait aucune complication, auquel cas, naturellement, il y a polynucléose. A un degré moindre on la rencontre dans la variole, la scarlatine, le rhumatisme articulaire aigu.

La maladie de Basedow semble la présenter d'une façon à peu près constante. On l'a signalée, d'une façon assez

récente, dans certains cas d'action prolongée des rayons de Röntgen, en particulier, chez quelques professionnels de la radiologie. MM. Aubertin et Bécclère, en France, von Jagie, en Allemagne, estiment que les rayons X ont une action destructive puissante des globules blancs d'origine médullaire et favorisent par là la lymphocytose et la lympholeucémie.

Quant à sa signification, les opinions les plus contradictoires sont en présence. L'opinion classique de MM. Bezançon et Labbé sur la signification de la lymphocytose se base sur deux faits : 1° l'existence de cette mononucléose dès le début de certaines maladies entraînant l'immunité, rougeole, oreillons, dothiénentérie; 2° sur l'apparition de cette mononucléose à la fin de certaines autres maladies infectieuses. Pour eux elle est donc l'expression histologique de l'immunisation ou de la guérison.

Mais si, comme M. Rieux, en considère non pas le pourcentage des lymphocytes, mais leur nombre global par millimètre cube, on constate « que, seule la maladie ourlienne serait une maladie à lymphocytose » et si peu ! Par conséquent, la thèse de la signification immunisante de la mononucléose n'est pas soutenable pour cet auteur, ou ne l'est plus que pour un nombre restreint d'affections. Il semble donc que la plupart de ces maladies présentent non pas une hyperplasie lymphocytaire, mais bien une hypoplasie polynucléaire, une « neutropénie ». La question est donc loin d'être résolue. Il nous semble, à nous, d'après les recherches que nous avons entreprises, que la lymphocytose, tout au moins en ce qui concerne la tuberculose, soit l'expression histologique de la gravité de l'infection et qu'elle lui est plus ou moins proportionnelle.

D. LA MONONUCLÉOSE. — Elle trouve dans le paludisme son expression la plus nette, de l'avis de la plupart des auteurs qui se sont occupés de la question, quelles que soient la forme et la période de l'affection (tierce, quarte, quotidienne, subcontinue, accès pernicieux, paludisme primaire, secondaire, cachexie palustre), toujours le nombre des monocytes

est augmenté. A la suite du traitement quininique, on assiste à une exagération notable du nombre des mononucléaires au moins pendant les quelques premières heures qui suivent l'administration du médicament. Enfin, quand la guérison survient, quand les hématozoaires ont définitivement disparu, que les manifestations fébriles ont cessé, il est vraiment remarquable de constater que, si le nombre des neutrophiles et autres éléments traduit encore un certain degré de leucopénie, caractéristique du paludisme, le nombre global des mononucléaires reste sensiblement le même.

Le typhus exanthématique posséderait aussi, de l'avis de la plupart des auteurs parmi lesquels il convient de citer Hort, Sefanopoulou, E. Revici, une prédominance très marquée des leucocytes mononucléaires. Citons encore à côté de ces deux affections, parmi les maladies à mononucléose, la leishmaniose, la dysenterie amibienne chronique. Quelle est la signification clinique de cette monocytose? Ce que l'on sait de la fonction macrophagique que tout le monde s'accorde à reconnaître au mononucléaire permet de penser que sa prolifération dans le sang augmenterait dans de très grandes proportions ce pouvoir macrophagique, développerait cette fonction physiologique et renforcerait, par conséquent, la défense de l'organisme. L'augmentation de ces globules blancs au cours des processus infectieux serait donc d'un pronostic favorable. Il est curieux de remarquer enfin que c'est surtout dans les affections à gros parasites (paludisme, leishmaniose, amibiase), que cette monocytose atteint les chiffres les plus élevés et cela semble témoigner le plus clairement du rôle macrophagique qui est dévolu à cette forme de leucocyte.

Pour ce qui est de la tuberculose, nous pouvons faire le même raisonnement. Au cours du traitement de cette affection par le chlorhydrate de choline nous avons remarqué une diminution à peu près constante du nombre de lymphocytes contemporaine d'une augmentation des mononucléaires, le tout coïncidant avec une amélioration de signes cliniques et

une reprise de l'état général. Voici, du reste, quelques observations de malades suivis à cet effet :

OBSERVATION I.

M. L., salle 5, lit 25, 46 ans. Garde-malade.

Entré à l'hôpital le 24 juin pour hémoptysie.

Diagnostic : tuberculose fibreuse hémoptoïque.

Examen le 28 juin 1932. Avant traitement :

Hématies	Leucocytes	Poly. neutros	Moy. Monos	Lymphos	Éosinos
3.360.000	6.800	75 %	7 %	13 %	4 %

Examens ultérieurs en cours de traitement :

Dates	Hématies	Leucocytes	Poly-neutros	Moy. monos	Lymphos	Éosinos
8 nov.....	4.250.000	7.500	80	40	6	4
14 nov.....	—	—	78	42	7	3
23 nov....	—	—	68	18	9	5
28 nov.....	—	—	75	46	8	2
5 déc.....	4.320.000	8.100	63	49	10	6
12 déc.....	—	—	72	48	7	3

On constatera une augmentation très nette du nombre de mononucléaires, une diminution non moins marquée des lymphocytes. La marche des globules rouges est sensiblement augmentée. La malade présente un état satisfaisant.

OBSERVATION II.

H. J., 32 ans, couvreur-zingueur, salle 14, lit 30.

Entré le 2 mars 1932.

Diagnostic : Absès froid costal.

L'examen hématologique n'a pas été fait lors de son entrée dans la

salle. Son traitement par le chlorydrate de choline a été interrompu du mois de juillet au mois de novembre. Nous reprenons le traitement le 8 novembre.

Voici l'examen hématologique avant la reprise du traitement.

Hématies	Leucocytes	Poly. neutros	Moy. Monos	Lymphos	Eosinos
4 528.000	8.400	62	42	18	8

Voici les résultats ultérieurs :

Dates	Hématies	Leucocytes	Poly-neutros	Moy. monos	Lymphos	Eosinos
15 nov.....	—	—	65	15	16	4
24 nov.....	4.230.000	8 230	69	14	14	3
29 nov.....	—	—	68	10	12	10
6 déc.....	—	—	64	16	10	10
10 déc.....	4.660 000	7.920	70	14	9	7

On peut voir une augmentation légère du nombre des globules rouges; une diminution de moitié du nombre de lymphocytes, une légère augmentation de celui des mononucléaires. Le malade présente une amélioration très notable. Son état général est satisfaisant. Il présente cependant un nouvel abcès dans la région costale gauche postérieure.

OBSERVATION III.

M. G..., salle 14, lit 12.

Tuberculose hilaire. Diarrhée tuberculeuse.

Avant traitement, le 22 novembre 1932 :

Hématies	Leucocytes	Poly. neutros	Moy. Monos	Lymphos	Eosinos
3.720.000	10.600	71	42	16	0

Voici les examens en cours de traitement :

Dates	Hématies	Leucocytes	Poly-neutros	Moy. monos	Lymphos	Éosinos
26 nov.....	—	—	61	22	16	1
1 ^{er} déc.....	3.650.000	10 400	65	20	12	3
6 déc.....	—	—	70	18	10	2
10 déc.....	—	—	69	19	10	2

Là encore on peut observer une légère augmentation du nombre des globules rouges, une légère diminution des lymphocytes, une augmentation notable des mononucléaires. Diarrhée arrêtée depuis le 11 novembre.

OBSERVATION IV.

M. H..., 38 ans, électricien, salle 14, lit 27.

Sclérose pulmonaire bacillaire.

Avant traitement : examen du 24 novembre 1932 :

Hématies	Leucocytes	Poly. neutros	Moy. Monos	Lymphos	Éosinos
4.380.000	7.200	74	1	24	5

Voici les résultats obtenus en cours de traitement :

Dates	Hématies	Leucocytes	Poly-neutros	Moy. monos	Lymphos	Éosinos
28 nov.....	—	—	70	9	18	3
3 déc.....	—	—	65	12	19	4
8 déc.....	4.560.000	7.500	69	11	14	4
12 déc.....	—	—	68	14	12	6

Le nombre des mononucléaires est passé de 1 à 14. Les lymphocytes ont légèrement diminué. État général satisfaisant.

OBSERVATION V.

P. F..., 39 ans, carreleur. Bacillose pulmonaire.

Entre le 22 novembre 1932. Salle 14, lit 28.

Le premier examen hématologique date du 23 novembre; le voici :

Hématies	Leucocytes	Poly. neutros	Moy. Monos	Lymphos	Eosinos
3.810.000	12.400	67	13	18	2

Voici maintenant les examens pratiqués en cours de traitement :

Dates	Hématies	Leucocytes	Poly neutros	Moy. monos	Lymphos	Eosinos
26 nov.....	—	—	70	10	18	2
30 nov.....	4.100.000	—	69	14	16	1
8 déc.....	—	10.200	73	13	12	2
10 déc.....	—	—	68	16	13	3

On pourra constater, quoique moins nettement, dans la plupart de nos quelques observations, une augmentation légère du nombre de mononucléaires contemporaine d'une diminution sensible des lymphocytes.

OBSERVATION VI.

A. D..., 27 ans. Salle 14, lit 24. Né à Djibouti.

Entre en avril 1932 avec typhobacillose. Traité dès son entrée par le chlorhydrate de choline. Quelques semaines après, abcès froid au niveau de la face postérieure de la cuisse droite, puis, abcès froid costal dans le 7^e espace gauche. Traitement interrompu pendant la fermeture de la salle. Il présente au mois de novembre une ostéite sacrée, avec destruction quasi totale du sacrum. Origine probable de l'abcès froid de la cuisse. Traitement par le chlorhydrate de choline repris à la date du 10 novembre.

Examen le 10 novembre :

Hématies	Leucocytes	Poly. neutros	Moy. Monos	Lymphos	Eosinos
3.100.000	8.800	- 67 %	9	13	11

Examens ultérieurs :

Dates	Hématies	Leucocytes	Poly- neutros	Moy. monos	Eosinos	Lymphos
21 nov.....	—	—	67	11	12	10
26 nov.....	—	—	65	12	9	14
2 déc.....	4.450 000	8 500	72	12	3	13
7 déc.....	—	—	69	10	2	19
17 nov.....	—	—	66	12	7	13

Augmentation légère des mononucléaires.

Diminution nette des lymphocytes.

OBSERVATION VII.

B. J.,, salle 14. Revient tous les deux jours recevoir une injection de chlorhydrate de choline. Il avait interrompu pendant six mois son traitement après guérison clinique. Il était soigné pour tuberculose du sommet gauche. Bon état général.

Examen le 9 novembre 1932.

Hématies	Leucocytes	Poly. neutros	Moy. Monos	Lymphos	Eosinos
4.100.000	11.600	72	3	22	

Examens suivants :

Dates	Hématies	Leucocytes	Poly-neutros	Moy. monos	Lymphos	Eosinos
15 nov.....		—	69	12	15	4
23 nov.....	4.500.000	11 000	67	11	16	6
2 déc.....	—	—	70	14	10	9
8 déc.....	—	—	72	13	9	6

Le nombre des lymphocytes passe de 22 à 9.
Celui des mononucléaires augmente de 5 à 13.

OBSERVATION VIII.

Y. D ., salle 17. Marchande de quatre saisons.
Entre le 28 octobre 1932 pour tuberculose pulmonaire.
Examen le 5 novembre 1932 :

Hématies	Leucocytes	Poly. neutros	Moy. Monos	Lymphos	Eosinos
4.180.000	7.200	72	2	13	4

Examens consécutifs :

Dates	Hématies	Leucocytes	Poly-neutros	Moy. monos	Lymphos	Eosinos
8 nov.....	—	—	75	5	19	1
15 nov.....	4.500.000	8.400	69	3	24	6
28 nov.....	—	—	75	5	25	5

* Décès. On remarquera que le nombre de lymphocytes va en augmentant, Décès.

OBSERVATION IX.

(Due à l'obligeance du docteur FRANÇOIS).

G. A... Tuberculose pulmonaire évolutive. Salle 14, lit 24.

Examen du 18 novembre 1927 :

Hématies	Leucocytes	Poly. neutros	Moy. Monos	Lymphos	Eosinos
5 080 000	14.000	63	9	19	1

Examen le 23 mai 1928 (après guérison) :

Globul. rouges	Leucocytes	Poly. neutros	Moy. monos	Lymphos	Eosinos
3.660.000	12.800	81	14	4	2

RESISTANCE GLOBULAIRE ET HEMATOLYSE

Par résistance globulaire on entend « résistance du globule à céder son hémoglobine ». Le globule rouge qui perd son pigment coloré est en quelque sorte détruit physiologiquement et histologiquement parlant. On peut très facilement apprécier cette destruction globulaire à cause de la diffusion de l'hémoglobine dans le milieu ambiant. Par conséquent, toutes les fois qu'un liquide organique, quel qu'il soit, offre cette diffusion, lorsque, pour employer l'expression consacrée, il est « laqué », on peut affirmer qu'il accuse une destruction globulaire plus ou moins accentuée.

A l'état pathologique, cette résistance peut être augmentée ou affaiblie selon les cas.

I. — Résistance globulaire augmentée.

Le mécanisme qui préside à l'augmentation de la résistance globulaire n'est pas encore tiré au clair. Il est cependant certain que cette résistance appartient en propre au globule lui-même, car elle a la même valeur chez les hématies du sang total que pour les hématies déplasmatisées. On rencontre assez rarement des cas d'hyperrésistance globulaire : le type classique en est représenté par les ictères par rétention (cirrroses néo de la tête du pancréas), et les ictères infectieux; la spirochétose ictérigène surtout; on l'a signalée également dans certaines autres affections telles que la pneumonie, la typhoïde à la période d'état et les états néoplasiques. Depuis la guerre on l'a notée aussi dans le paludisme; cette élévation de la résistance serait, d'après L. Netter, en rapport avec l'intensité de l'accès et avec la richesse du sang

en certaines formes de plasmodes, le plasmodium præcox notamment. Cela est discuté.

II. — Résistance globulaire diminuée.

C'est là le cas le plus couramment observé. Il est particulièrement intéressant, car le processus intervient dans la pathologie de la destruction globulaire, dans l'hémolyse. La résistance globulaire peut être affaiblie de trois façons différentes :

- a) par fragilité spéciale du globule;
- b) par une diminution du pouvoir protecteur du sérum due à une carence de son antihémolysine ou encore à sa vulnérabilité;
- c) par la présence dans le sang d'une substance hémolysante soit d'origine endogène soit d'origine exogène, chimique ou bactérienne.

A. — HÉMOLYSE PAR FRAGILITÉ GLOBULAIRE.

L'organite hémoglobinière présente normalement une couche lipoïde protectrice qui, dans certains cas, paraît accuser une vulnérabilité anormale laquelle favoriserait sa destruction sous des influences souvent insignifiantes impuissantes à la produire en dehors de ces conditions pathogéniques. Parmi les affections qui se caractérisent particulièrement par cette hyporésistance globulaire il convient de citer surtout le groupe des ictères hémolytiques de Chauffard et Vidal d'une part, et de l'autre, la fièvre bilieuse hémoglobinoïdique.

a) ICTÈRES HÉMOLYTIQUES. — On peut *grosso modo* en distinguer deux classes :

- 1° l'ictère hémolytique congénital ou du type Chauffard;
- 2° l'ictère hémolytique acquis ou du type Vidal.

Envisageons d'abord les caractères différents de ces deux modalités, puis leurs caractères communs.

1° *Cliniquement*, le type Chauffard est congénital; il débute tout au moins dans l'enfance; il est, en outre, familial; il dure très longtemps, permet un âge assez avancé, est uniforme dans ses manifestations. Celui de Widal, au contraire, survient, au cours des affections les plus diverses, à la manière d'un ictère aigu infectieux ou toxique et évolue avec une grande rapidité.

2° *Au point de vue hématologique*, le caractère différentiel le plus frappant réside dans la modalité pathologique de la fragilité globulaire. Dans le type Chauffard cette fragilité globulaire existe déjà dans les hématies du sang total. Au lieu de débiter à 0,48, 0,44 de NaCl pour 100, elle commence aux environs de 0,66, 0,62, 0,52; elle est, naturellement, augmentée par la déplasmatisation.

Dans le type Widal, cette fragilité n'est perceptible que pour les hématies déplasmatisées. Ajoutons que cette fragilité ne se manifeste pas seulement vis-à-vis du chlorure de sodium mais encore vis-à-vis des sérums normaux et pathologiques. Les caractères de l'anémie sont différents dans chacun de ces deux types. Elle procède, dans l'un et dans l'autre, par poussées évolutives; c'est une « anémie paroxysmique »; mais alors que, dans l'ictère congénital, ces poussées sont insignifiantes, le nombre des hématies oscillant en général aux environs de 3 à 4 millions, elles sont, au contraire, très accentuées dans les ictères hémolytiques acquis où on assiste à des oscillations variant entre 3 millions et 850.000.

Voyons maintenant leurs caractères communs :

L'ictère est toujours franc, plus ou moins intense, variable selon les moments. On ne rencontre jamais de signes de rétention biliaire caractéristiques des ictères ordinaires : pas de décoloration des selles, réaction de Hay négative, absorption des graisses normale; aucune hypercholestérinémie; les urines ne renferment pas de pigments biliaires. La rate est toujours hypertrophiée; elle subit, du reste, des poussées d'hypertrophie en rapport avec les poussées anémiques.

L'hépatomégalie est constante, mais elle n'est pas aussi intense que la splénomégalie; elle ne s'accompagne d'aucun signe d'insuffisance hépatique, ni d'aucun signe de cirrhose. Dans la vésicule on trouve souvent des calculs, point de départ des coliques hépatiques plus ou moins violentes que l'on peut noter dans les ictères hémolytiques.

La maladie peut subir des aggravations sous l'influence de facteurs intercurrents tels qu'une maladie infectieuse, une fatigue intense, une émotion forte, une anesthésie au chloroforme. L'hémolyse dans ces cas-là peut être si intense qu'on a pu constater de l'hémoglobinurie.

Au point de vue étiologique, on note particulièrement la syphilis, la tuberculose d'après le Professeur Sabrazès, certaines intoxications.

En ce qui concerne la pathogénie, J. Troisier a émis l'hypothèse que, ces ictères étaient dus à une fixation d'hémolysines sur les globules rouges. Ces hémolysines peuvent être d'origine endogène (splénique, pense-t-on) ou exogène (venin de vipère, par exemple).

A côté de ces ictères hémolytiques, C. Ward range, à cause de leur caractère familial, congénital, des syndromes lui paraissent faire partie du même groupe pathogénique. Ce sont : le *syndrome de Dresbach*, caractérisé par la forme elliptique des hématies : on n'en connaît que trois cas dont deux familiaux.

L'*anémie de Herrick* caractérisée par la forme en croissant des globules rouges et par l'évolution de l'ictère par poussées paroxystiques.

Le *syndrome de Malins* caractérisé par une phagocytose intravasculaire des globules blancs et des globules rouges, de la leucocytose progressive, de la splénomégalie.

L'*autoagglutination familiale de Clough et Richter*, évoluant par accès comme les ictères hémolytiques.

b) FIÈVRE BILIEUSE HÉMOGLOBINURIQUE. — On ne connaît pas encore d'une façon précise la pathogénie de ce syndrome qui se rattache de très près à celui des ictères hémolytiques. On

peut cependant admettre les données suivantes : sa relation étroite avec le paludisme, le paludisme tropical en particulier, celui dû au *plasmodium præcox*, sa relation non moins étroite avec le traitement quininique dont MM. Dopter et Vincent ont montré l'action osmonocive; en même temps qu'ils établissaient le rôle prédisposant de la fragilité globulaire, ils ont constaté chez un paludéen que, toutes les fois qu'il ingérait de la quinine, son hémoglobinurie augmentait et que sa résistance globulaire diminuait. Ils ont remarqué que cette fragilité globulaire s'atténuait par l'administration de chlorure de calcium. Depuis, il est d'observation courante que la quinine ingérée, soit à titre prophylactique, soit à titre curatif, provoque très souvent une hémolyse brutale et massive des hématies, qui se traduit par une hémoglobinurie plus ou moins intense.

On observe au cours de cette affection des hypoglobulies considérables et rapides; le nombre des globules rouges descend très souvent au-dessous d'un million. Le taux de l'hémoglobine descend souvent aux environs de 50 p. 100, et beaucoup plus bas même : « en quelques heures, dit le Docteur Rieux, le malade peut perdre 50 p. 100 de ses hématies et 80 p. 100 de son hémoglobine. » Dans les formes légères le nombre des hématies peut, par contre, rester sensiblement normal. En ce qui concerne les globules blancs, on peut trouver, soit de la leucopénie, soit de l'hyperleucocytose. Celle-ci est, du reste, la règle dans les jours qui suivent l'accès; la formule leucocytaire montre surtout de la mononucléose.

La coagulation du sang est tardive, le caillot est petit, rétractile, au milieu d'un sérum laqué.

B. — HÉMOLYSE PAR DÉFICIENCE ANTIHÉMOLYTIQUE DU SÉRUM.

Le type en est l'hémoglobinémie paroxystique *a frigore* qui se traduit au point de vue hématologique par une anémie plus ou moins intense avec hématies granuleuses, puis une polyglobulie réparatrice pouvant atteindre 8.000.000 (Pal).

La résistance globulaire est normale pour les uns, diminuée d'après les autres.

La crise entraîne une leucopénie avec prédominance de la lymphocytose.

Le sérum est laqué au moment de la crise. La coagulation est plus rapide après l'action du froid, mais elle ne tarde pas à devenir normale.

La syphilis en est la principale étiologie. Au point de vue pathogénique, il ne faut retenir que la théorie de Widal, Abrami et Brissaud : ils ont établi que la crise d'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* était la conséquence d'une vulnérabilité particulière de l'antihémolysine normale du sérum, sous l'influence du froid : la thérapeutique en est uniquement pathogénique : l'autosérothérapie.

C. — HÉMOLYSE DUE A DES SUBSTANCES HÉMOLYTIQUES.

L'existence des hémolysines a été démontrée tout d'abord dans des affections à hémolyse locale : liquide céphalo-rachidien en cas de méningite tuberculeuse (J. Camus et Ph. Pagnez), dans des cas d'hémorragie méningée (Guillain et Laroche), liquide d'hématome pleural (Guillain et Troisier) et autres épanchements sanguins.

Par la suite, la présence de ces hémolysines a été constatée dans le sang de la circulation générale.

A. Duffourt classe les hémolysines en deux catégories : les isohémolysines et les autohémolysines. Les premières, les plus répandues, les plus faciles à mettre en évidence se rencontrent, communément et surtout, dans la rougeole et dans la scarlatine, un peu moins souvent dans la pneumonie et la fièvre typhoïde. Il ne les identifie ni à des produits bactériens, ni à des produits parasitaires ou toxiques : il pense simplement qu'elles proviennent « de la destruction des globules malades épanchés dans les divers tissus de l'organisme, sous l'influence du processus morbide, des hémolysines bactériennes ou toxiques, de la fièvre, etc. ».

Parmi les maladies chroniques où on peut déceler la pré-

sence de ces isohémolysines il convient de citer le paludisme, la tuberculose, la syphilis et le cancer. Les autohémolysines ont été rarement décelées. On en a cependant signalé : la tuberculose, la pneumonie, la fièvre typhoïde, le cancer et les maladies éruptives. A la suite de la publication du Docteur de Raymond relative au traitement de la fièvre bilieuse hémoglobínurique par le chlorhydrate de choline et sur l'initiative du Professeur Carles, nous nous sommes proposé d'étudier les variations possibles de la résistance globulaire en fonction du traitement cholinique.

Nous n'avons pu, hélas! nous procurer que trois lapins et notre expérimentation est, de ce fait, bien limitée. Mais elle a eu le mérite de ne pas nous décevoir, si l'on en juge par les résultats que nous avons obtenus.

Deux mots sur le matériel nécessaire et le mode opératoire : il est nécessaire d'avoir à sa disposition une solution de chlorure de sodium à 9 p. 1.000, une solution de chlorure de sodium à 7 p. 1.000, une pipette, une ou plusieurs séries de 19 petits tubes numérotés autant que possible : avec la pipette on verse I goutte d'eau distillée dans le 2° tube, II dans le 3°,... XVIII dans le 19°. On lave la pipette avec la solution de NaCl à 7 p. 1.000, on la sèche minutieusement; on verse alors I goutte de solution de NaCl à 9 p. 1.000 dans le 18° tube, II gouttes dans le 17°,... I goutte dans le 2°. Chaque tube contient donc XVIII gouttes d'une solution respective de NaCl du titre de :

9 pour le 1 ^{er} tube;	4 pour le 11 ^e tube;
8,5 pour le 2 ^e tube;	3,5 pour le 12 ^e tube;
8 pour le 3 ^e tube;	3 pour le 13 ^e tube;
7,5 pour le 4 ^e tube;	2,5 pour le 14 ^e tube;
7 pour le 5 ^e tube;	2 pour le 15 ^e tube;
6,5 pour le 6 ^e tube;	1,5 pour le 16 ^e tube;
6 pour le 7 ^e tube;	1 pour le 17 ^e tube;
5,5 pour le 8 ^e tube;	0,5 pour le 18 ^e tube;
5 pour le 9 ^e tube;	0 pour le 19 ^e tube.
4,5 pour le 10 ^e tube;	

On agite légèrement chaque tube pour que le mélange se fasse bien. On ajoute dans chacun d'eux une goutte de sang. Il nous a été facile de nous en procurer à l'oreille. Après centrifugation pendant dix minutes, il n'y a plus qu'à lire les résultats : on note le numéro du tube où l'hémolyse commence et celui où l'hémolyse est complète. On dira que tel sujet présente une fragilité globulaire de 0,60 à 0,30, par exemple, lorsque l'hémolyse commencera à se produire dans le 7^e tube, dont le titre est 6 et qu'elle est complète dans le 13^e tube dont le titre est 3. Il est évident que plus elle se produit tôt, puis la fragilité globulaire qu'elle traduit, est grande.

Nous avons cherché la résistance globulaire des trois lapins mis à notre disposition :

- 1° A l'état normal;
- 2° Après 1 injection hémolysante (eau distillée 12 cc.);
- 3° Après 2 injections de 0 cg. 02 de chlorhydrate de choline;
- 4° Après 3 injections de 0 cg. 02 de chlorhydrate de choline.

Nous avons pratiqué deux examens pour chaque lapin et à chacun des stades indiqués, si bien que les résultats que nous avons obtenus sont constitués par la moyenne de deux examens consécutifs.

	Fragilité globulaire			
	Normale.	Après eau distillée.	Après 2 inject. de 0,02 de chl. de chol.	Après 3 inject. de chloryd. de choline.
Lapin blanc A.	0,50-0,25	0,75-0,50	0,70-0,45	0,60-0,35
Lapin blanc B.	0,55-0,35	0,80-0,55	0,70-0,50	0,65-0,40
Lapin noir...	0,50-0,30	0,70-0,45	0,65-0,30	0,60-0,35

Nous regrettons de n'avoir pu pousser plus loin notre expérimentation, mais nous nous proposons d'étudier cette question plus longuement, à l'avenir.

APERÇU SUR LA CAROTINEMIE

Les tuberculeux, on le sait, présentent souvent, au niveau du sternum, de la paume des mains et de la plante des pieds une coloration jaune paille qu'on a mise, jusqu'à ces dernières années, sur le compte de l'anémie. Or cela n'est pas exact : il est facile de s'en rendre compte par l'examen hématologique : le nombre des globules rouges est normal; leur morphologie ne présente aucune anomalie.

Amené à s'occuper de la question, le Docteur Manceau a pu identifier la cause de cette pigmentation par la présence, dans le sang, d'un certain pigment, que l'on appelle le carotène. Ce corps doit être décoloré dans un organisme dont les processus oxydants sont normaux; dans ce cas il ne peut donc s'accumuler et provoquer la pigmentation en question; il ne s'accumulerait, d'après lui, qu'au cas où les oxydations organiques seraient insuffisantes.

Le carotène se trouve en abondance dans la racine des carottes et dans certaines feuilles vertes. Son caractère le plus apparent serait sa grande oxydabilité. Sa réaction la plus caractéristique serait de donner une belle coloration bleu foncé avec l'acide sulfurique.

Palmer et Ecklès affirment que la couleur du beurre et du jaune d'œuf est due en partie au carotène; ils admettent que les animaux supérieurs ne sont pas capables de faire la synthèse des pigments carotinoïdes.

Depuis quelques années on a étudié ces pigments en clinique; Ness et Myers les ont décelés en 1919 chez des enfants soumis à une alimentation riche en carottes. Depuis, G. Lévy a démontré que la coloration jaune d'or des taches cutanées

qui se développent au cours du xanthome est due à ces mêmes pigments.

Umber, von Noorden, M. Labbé ont observé couramment cette augmentation chez les diabétiques. Ce dernier s'est demandé si la xantochromie palmoplantaire ou généralisée n'était pas en rapport avec un trouble du métabolisme des graisses des lipoides, de la cholestérine en particulier. On ne peut incriminer, effectivement, dans ces cas, l'alimentation. On est donc bien forcé de conclure que s'il est vrai qu'une alimentation riche en carottes provoque la caroténémie, il n'en est pas moins vrai que celle-ci peut exister en dehors de tout régime spécial, et qu'elle doit être par conséquent attribuée à une tout autre cause; elle est due, comme nous l'avons déjà dit, à une insuffisance, à un trouble du métabolisme.

Knight, étudiant l'action de la chaleur sur la pigmentation de certains hémiptères, conclut que lorsqu'il y a augmentation de l'activité physiologique et des oxydations en particulier, cette oxydation porte surtout sur le carotène et entraîne sa décoloration. La diminution des échanges se traduit, au contraire, par un dépôt plus considérable de pigments.

Head fait la même remarque en ce qui concerne la pigmentation des diabétiques et conclut à l'augmentation des pigments carotinoïdes liée au ralentissement des phénomènes oxydants qui s'observent dans cette affection.

L'étude de la caroténémie trouve une application importante dans la tuberculose. Les tuberculeux, c'est un fait d'observation courante, à l'heure actuelle, présentent très souvent, en même temps qu'une coloration jaune ambrée de leur sérum, une pigmentation très marquée au niveau du sternum, des avant-bras, de la paume des mains et de la plante des pieds. Etant donné que ces malades présentent un degré plus ou moins marqué d'insuffisance hépatique, on pourrait évidemment mettre ce phénomène sur le compte de l'hypercholémie qui en serait la traduction. Il est aisé d'éliminer

cette étiologie : quelques gouttes de lessive de soude ajoutées à un échantillon de sérum ne modifient pas cette coloration; si la teinte était due à des pigments biliaires, elle disparaîtrait.

TECHNIQUE DE LA RECHERCHE (MANCEAUX).

On met le sérum en contact avec du plâtre de Paris pendant quelques instants; on introduit le mélange dans une allonge, on y ajoute quelques centicubes d'alcool absolu et on épuise avec du benzol qui entraîne le carotène s'il y en a. Pour vérifier, il suffit d'ajouter 2 cc d'acide sulfurique concentré; on obtient immédiatement une belle coloration bleue caractéristique.

Chez les tuberculeux, on peut employer la technique suivante :

On met dans une éprouvette 2 cc. de sérum et 2 cc. d'alcool à 96°; on agite et on centrifuge. On décante ensuite, puis on ajoute au résidu 2 cc. d'éther sulfurique : on obtient une teinte jaunâtre. On renverse ensuite le tube 2 ou 3 fois, sans agiter : la coloration s'intensifie. Quelques gouttes de lessive de soude ne modifient nullement la coloration, ce qui nous permet d'éliminer la présence de pigments biliaires, car dans ce cas la coloration disparaîtrait, nous l'avons vu.

Ainsi, en résumé, les tuberculeux présentent de la caroténémie; cette caroténémie est liée à une insuffisance des oxydations organiques. Il s'agirait simplement de déterminer comment cette déficience des oxydations entraîne la caroténémie. M. Labbé a émis l'hypothèse que c'est surtout sur le métabolisme des lipoides, la cholestérine en particulier, que retentit spécialement le manque des phénomènes oxydants. Pourquoi ce qui se passerait dans le diabète ne se passerait-il pas dans la tuberculose, puisque l'hypocholestérinémie est la règle dans cette affection? Telle est la question que se pose Manceau; l'expérimentation semble confirmer son hypothèse.

Roth avait admis que la phytostérine, cholestérine végétale, se trouvait parmi les produits d'oxydations des pigments carotinoïdes.

Krukenberg pensait que le produit de décoloration de ces pigments était une cholestérine.

Vernes, en 1920, montre que l'oxydation du carotène de certains crustacés donne un corps présentant les réactions chimiques de la cholestérine.

On peut étudier facilement ces transformations *in vitro* : une solution de carotène dans du chloroforme, de rouge qu'elle est au moment de sa préparation, devient incolore au bout de quelques jours.

Pour intensifier ce phénomène, il suffit d'imbiber des feuilles de papier filtre, coupées en lamelles très minces. La décoloration à l'air se produit en quelques minutes.

L'épuisement de ces feuilles réduites en morceaux et tassées dans une allonge permet d'extraire un corps nouveau qui a pris naissance et qui est très différent du carotène initial. L'épuisement par CHCl_3 donne une solution incolore avec laquelle SO_4H_2 ne donne plus la coloration bleue caractéristique du carotène, mais une coloration rouge suivie de brunissement. Toutes les réactions colorées d'identification de la cholestérine sont positives, en particulier la réaction de Liebermann : acide acétique + acide sulfurique + cholestérine = coloration verte. Par évaporation on obtient des cristaux analogues à ceux de la cholestérine.

Par conséquent, le produit d'oxydation du carotène donne naissance à un alcool très voisin du cholestérol. N'est-il pas possible que la cholestérine sérique ait la même origine ?

Si on possédait un moyen infailible d'augmenter les échanges nutritifs, le carotène alimentaire serait entièrement combiné, oxydé et le taux de la cholestérine se trouverait augmenté; étant données les propriétés antitoxiques de la cholestérine, nous mettrions de ce fait l'organisme en état de lutter plus efficacement et victorieusement contre l'invasion microbienne.

Peut-être est-ce en augmentant les échanges nutritifs, en détruisant, par conséquent, le carotène que le chlorydrate de choline réalise le relèvement du taux de la cholestérinémie. Son efficacité presque constante dans les états d'imprégnation tuberculeuse, dans les états de dépression, de misère physiologique, semble prouver en ce sens : l'embonpoint, le retour des forces que ce médicament entraîne dans la grande majorité des cas ne sont-ils pas, en effet, les meilleurs critères d'une excellente oxydation organique ?

CONCLUSIONS

I. — D'après les travaux que nous venons d'exposer, ainsi que d'après nos recherches personnelles, il ressort que le chlorhydrate de choline utilisé depuis ces dernières années paraît jouer un rôle important dans la modification de la formule sanguine.

II. — La régulation de la glycémie, l'augmentation du taux de la cholestérinémie que ce médicament entraîne semblent être la traduction biologique de la résistance de l'organisme vis-à-vis de l'infection.

III. — Le chlorhydrate de choline entraîne une modification de la formule leucocytaire caractérisée par la diminution du nombre des lymphocytes et l'augmentation du nombre des mononucléaires, qui nous semblent constituer une formule d'immunité relative, et l'augmentation du nombre de globules rouges.

IV. — Le chlorhydrate de choline ayant fait ses preuves dans le traitement de la fièvre bilieuse hémogloblinurique nous a amené à étudier les variations de la résistance globulaire au cours du traitement. D'après nos expériences, il nous semble pouvoir dire que le chlorhydrate de choline augmente la résistance globulaire et c'est probablement de la sorte qu'il donne de bons résultats dans le traitement de la fièvre bilieuse.

V. — Le chlorhydrate de choline augmenterait le taux de la cholestérine sanguine, en entraînant la disparition du carotène du sang; la présence de ce pigment dans le sang serait la preuve d'une insuffisance des combustions organiques, étant donnée sa grande oxydabilité : la combustion complète du carotène donnerait naissance à un nouveau corps qui présente toutes les réactions de la cholestérine.

VU : *Le Doyen,*
C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
J. CARLES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 14 décembre 1932.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELOUS (G.-B.) et SOULA (L.-C.). — La fonction cholestérogénique de la rate.
- BARBARA (M.). — Influence de la vaccination antituberculeuse sur certains composants biochimiques du sang (Travail de l'institut biotypologique, orthogénétique de la Clinique médicale de Gênes.
- CARLES (Jacques) et LEURET (François). — Traitement de la tuberculose par le chlorhydrate de choline. Acad. de méd., 18 févr. 1930; 4 févr. 1931; *Journ. de méd. de Bordeaux*, févr.-mars 1930; *Bull. général de thérap.*, avril 1930; *Journ. méd. français*, sept. 1930; Congrès de méd. de Liège, sept. 1930; *Progrès méd.*, oct. 1930.
- CHAUFFARD et LAROCHE. — Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée, t. XXIII.
- CSAKI (L.) (de Budapest). — Duodénal régurgitation, 39-459, févr. 1916. 8, 231, *Woodland Arc*.
- Ulkustherapie. *Ver Raudlemger der gesellschaft fuer verdauung und Stoffwechselkrankheiten*. Vienne, 29 sept.-3 oct. 1923, et *Therapia*, n° 11, 1923.
- DEYCKE (G.) et H. MUEH. — Bactériolyse et bacille de la tuberculose. *Munchener Medizin. Wochenschr.*, n° 39, 28 sept. 1909.
- DE RAYMOND (A.). — Note thérapeutique sur le traitement de la fièvre bilieuse hémoglobínurique par le chlorhydrate de choline. Soc. de path. exotique, séance du 9 mars 1932.
- HUTH (E.) (de Vienne). — *Klin. Wochenschr.*, n° 34, 1928; n° 22, 1929.
- Deutsche Med. Wochenschr., n° 37, 1928.

- JARNO (L.) (de Budapest). — Nouvelles études sur la pathologie de l'ulcus et thérapie. *Wien. Med. Wochenschr.*, n° 30, 1927.
- KESSLER (F.). — Action de la choline sur l'hématopoïèse. *Wien. Klin. Wochenschr.*, n° 25, 1930.
- LEURET (F.) et PÉRY (G.). — Essai sur le traitement de la tuberculose.
- MANCEAU. — Echange nutritif dans la tuberculose.
- MELHER (H.) et L. ASCHER. — Contribution à la chimiothérapie de la tuberculose. Essais par le Borcholine (encytol) *Munchener Medizin. Wochenschr.*, n° 14, 8 avril 1930.
- PAL (J.). — *Zeitschr. für die Gesells. Experm. Path. und Therapia*, 1911, n° 9, p. 191.
- RIEUX. — Hématologie clinique.
- ROSENBERG (F.) (M. D. Cleveland, Ohio). — The etiology and treatment of gastric and duodénal vecer. *Clinic. Med. and Surg.*, mars 1928.
- ROUMAILLAC (J.-L.). — D'un traitement médical de l'ulcère duodénal ou gastrique basé sur la dégurgitation duodénale. *Journ. Méd. Bordeaux*, 29 mai 1929.

